

カビ由来繰り返し型 NRPS における産物組み立て機構の解明

古山祐貴

非リボソーム型ペプチド (NRPs) はペニシリンやダブトマイシンといった生理活性物質が数多く含まれる化合物群であり、非リボソーム型ペプチド合成酵素 (NRPS) により合成される。特に、エンテロバクチンやエキノマイシンのように同じモノマーが重合した構造を有する NRP は繰り返し型 NRPS により合成される。繰り返し型 NRPS は細菌とカビの両方に存在しているが、カビ由来 NRPS の反応機構に関する知見はあまり多くない。著者らは糸状菌である *Beauveria bassiana* により生産される beauvericin と bassianolide の生合成酵素に着目した。これら 2 つの酵素は高い相同性を示し、同じドメイン構造を有しているにも関わらず縮合するモノマーの数が異なっている。紹介する論文ではこれら酵素のドメイン交換を行うことで、カビ由来の繰り返し型 NRPS における組み立て機構が細菌のものとは異なっていることを明らかにした。

紹介論文

Decoding and reprogramming fungal iterative nonribosomal peptide synthetases.Dayu Yu^{1,2,*}, Fuchao Xu^{2,*}, Shuwei Zhang² & Jixun Zhan², *Nat. commun.* (2017) 8.

¹Department of Applied Chemistry and Biological Engineering, College of Chemical Engineering, Northeast Electric Power University, Jilin, Jilin 132012, China. ² Department of Biological Engineering, Utah State University, 4105 Old Main Hill, Logan, Utah 84322, USA.

要旨

Nonribosomal peptide synthetases (NRPSs) assemble a large group of structurally and functionally diverse natural products. While the iterative catalytic mechanism of bacterial NRPSs is known, it remains unclear how fungal NRPSs create products of desired length. Here we show that fungal iterative NRPSs adopt an alternate incorporation strategy. Beauvericin and bassianolide synthetases have the same C₁-A₁-T₁-C₂-A₂-MT-T_{2a}-T_{2b}-C₃ domain organization. During catalysis, C₃ and C₂ take turns to incorporate the two biosynthetic precursors into the growing depsipeptide chain that swings between T₁ and T_{2a}/T_{2b} with C₃ cyclizing the chain when it reaches the full length. We reconstruct the total biosynthesis of beauvericin *in vitro* by reacting C₂ and C₃ with two SNAC-linked precursors and present a domain swapping approach to reprogramming these enzymes for peptides with altered lengths. These findings highlight the difference between bacterial and fungal NRPS mechanisms and provide a framework for the enzymatic synthesis of non-natural nonribosomal peptides.